

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/CN04/001411

International filing date: 03 December 2004 (03.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: CN
Number: 200310119336.1
Filing date: 05 December 2003 (05.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 09 March 2005 (09.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日: 2003.12.05

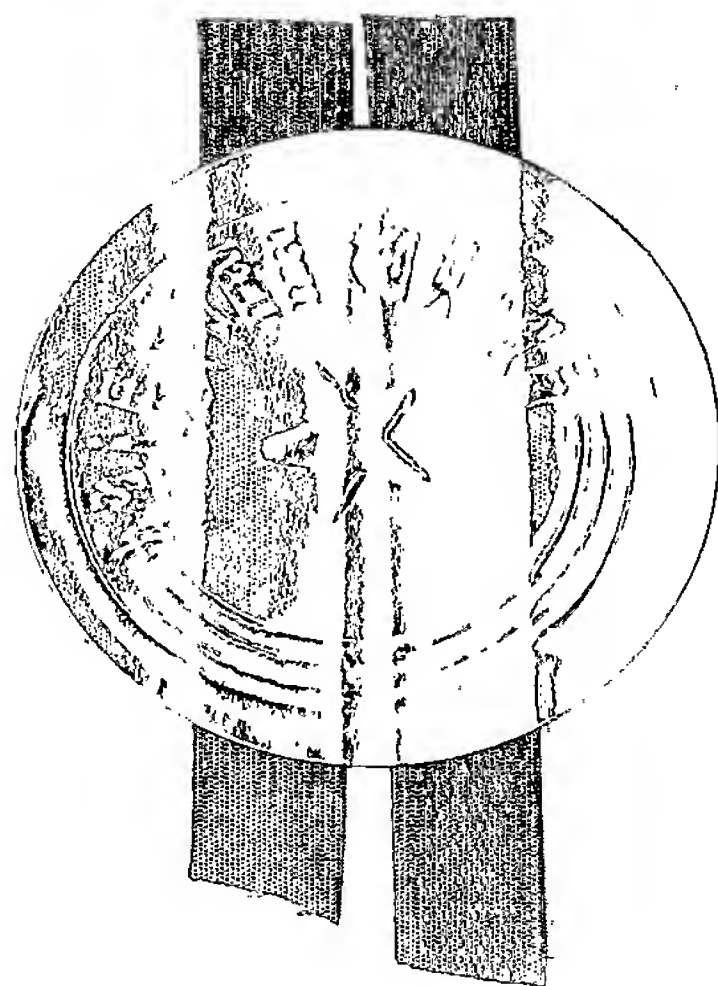
申 请 号: 2003101193361

申 请 类 别: 发明

发明创造名称: 丁苯酞软胶囊及其制备工艺

申 请 人: 中奇制药技术(石家庄)有限公司 恩必普药业有限公司

发明人或设计人: 李建青、白敏、郭文敏、陈肃芮、刘立云、周桂荣



中华人民共和国
国家知识产权局局长

王 景 川

2005 年 1 月 11 日

权 利 要 求 书

- 1、一种丁苯酞软胶囊，其特征在于它由囊材和药液油组成，其中药液油基本是由丁苯酞和稀释剂植物油组成，二者重量比为 1: 0~10。
- 2、按照权利要求 1 所述的丁苯酞软胶囊，其特征在于丁苯酞和植物油的较好重量比 1: 1~8。
- 3、按照权利要求 2 所述的丁苯酞软胶囊，其特征在于丁苯酞和植物油的优选重量比 1: 2~5。
- 4、按照权利要求 3 所述的丁苯酞软胶囊，其特征在于丁苯酞和植物油的最佳重量比 1: 3.5。
- 5、按照权利要求 1、2、3 或 4 所述的丁苯酞软胶囊，其特征在于植物油可以是麻油、玉米油、花生油、豆油、杏仁油、桃仁油、棉籽油、葵花籽油或橄榄油。
- 6、按照权利要求 1、2、3 或 4 所述的丁苯酞软胶囊，其特征在于丁苯酞可以是其消旋体、左旋体或右旋体。
- 7、按照权利要求 1 所述的丁苯酞软胶囊，其特征在于药液油中还可以加入占药液油重量 0~0.2%的二丁基羧基甲苯作为抗氧化剂。
- 8、按照权利要求 1 所述的丁苯酞软胶囊，其特征在于囊材基本由胶料、增塑剂、水组成，三者重量比例为：1: 0.2~0.4: 0.8~1.3。
- 9、按照权利要求 8 所述的丁苯酞软胶囊，其特征在于胶料可以是明胶或阿拉伯胶，或明胶和阿拉伯胶的混合物。
- 10、按照权利要求 8 所述的丁苯酞软胶囊，其特征在于增塑剂可以是甘油或山梨醇，或甘油和山梨醇的混合物。
- 11、按照权利要求 8 所述的丁苯酞软胶囊，其特征在于囊材中还可以加入适宜的防腐剂尼泊金乙酯或尼泊金甲酯。

说明书

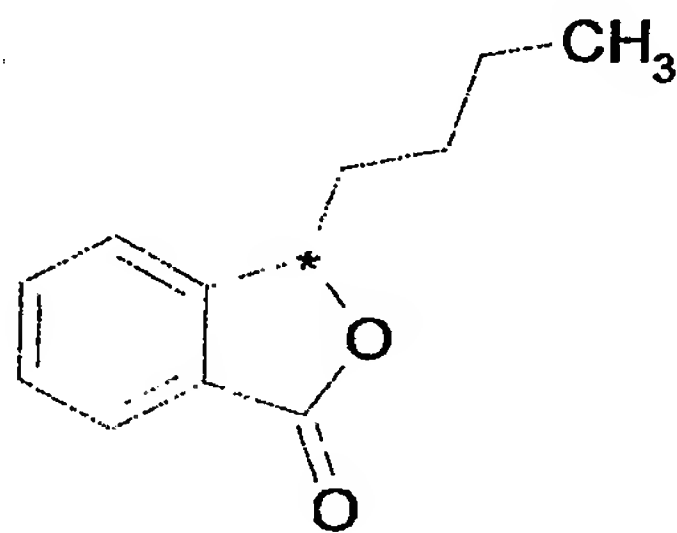
丁苯酞软胶囊及其制备工艺

技术领域

本发明涉及丁苯酞新剂型软胶囊及其制备工艺。

技术背景

丁苯酞是芹菜及其籽中主要成分，它既可以从天然植物芹菜籽油中提取直接得到，也可以通过合成获得，在中国专利 98125618.X 中，公开了左旋丁苯酞在制备抗血栓形成及抗血小板凝聚药物中的应用，清楚地表明本品具有调节 NOS-NO-cGMP 系统功能及脑缺血后神经细胞花生四烯酸代谢的作用。在中国专利 93117148.2 中，公开了芹菜甲素在制备预防和治疗哺乳动物或人类脑缺血引起的疾病的药物中的应用，芹菜甲素即为无旋光活性的丁苯酞。本品为油状液体，具有浓烈的芹菜香味，化学结构式如下：



软胶囊作为一种较新颖的剂型，尤其适合油类活性成分制备成口服制剂，主药在稀释剂中分散均匀，分剂量准确，其外型圆滑，易于吞咽，病人依从性好。

发明内容

本发明正是针对丁苯酞特有的理化性质及软胶囊特点，研制开发出了一种丁苯酞新剂型，即丁苯酞软胶囊。

本发明的目的就是提供一种丁苯酞的软胶囊。

本发明丁苯酞软胶囊由囊材和药液油组成，其中药液油基本是由丁苯酞和稀释剂植物油组成，二者重量比为 1: 0~10，还可以在药液油中加入适宜的抗氧化剂二丁基羧基甲苯。

丁苯酞是指其消旋体、左旋体或右旋体，它们均呈油状液体。

植物油可以是麻油、玉米油、花生油、豆油、杏仁油、桃仁油、棉籽油、葵花籽油、橄榄油中的一种。

囊材基本由胶料、增塑剂、水组成，三者重量比例为：1: 0.2~0.4: 0.8~1.3，还可以在囊材中加入适宜的防腐剂尼泊金乙酯或尼泊金甲酯。

胶料可以是明胶、阿拉伯胶中的一种或二者混合物。

增塑剂可以是甘油、山梨醇中的一种或两者混合物。

本发明丁苯酞软胶囊可以采用常规的软胶囊制备工艺制得。如手工模压法、旋转模压法或滴制法。一般选用压制法如旋转模压法，使用自动旋转轧囊机，温度控制在 40~50℃ 之间，使每个软胶囊中含有可药用量的丁苯酞。

本发明选用软胶囊作为丁苯酞的新剂型，可掩盖其强烈的特殊香味，同时克服了油状活性成分制备成其它口服制剂时的困难，且椭圆

形软胶囊服用方便，易于吞咽、病人依从性好。尽管软胶囊剂型多存在崩解时限随时间而延长致使崩解不合格的问题，但本品经加速试验和长期实验结果表明：在加热条件下软胶囊壳老化较快，崩解时间变化较明显，而在室温条件下保存期至少可达 2 年，外观、含量、降解物、崩解时限小于 60 分钟，符合中国药典有关规定。

实验数据如下：

考察条件		外 观	含量 (%)	降解物 (%)	崩解时限
环境	时间				
初 始	0 天	黄色透明软胶囊	98.8	0.61	4'50"
加 速 试 验	1 个月	黄色透明软胶囊	98.7	0.66	6'45"
	2 个月	黄色透明软胶囊	99.3	0.63	14'10"
	3 个月	黄色透明软胶囊	98.4	0.62	28'30"
	6 个月	黄色透明软胶囊	99.0	0.58	49'52"
室 温 留 样	1 个月	黄色透明软胶囊	98.6	0.63	5'15"
	3 个月	黄色透明软胶囊	98.8	0.67	8'35"
	6 个月	黄色透明软胶囊	99.4	0.66	9'45"
	12 个月	黄色透明软胶囊	99.1	0.62	17'50"
	18 个月	黄色透明软胶囊	98.5	0.64	27'25"
	24 个月	黄色透明软胶囊	98.5	0.65	29'35"

具体实施方式

本发明丁苯酞软胶囊由囊材和药液组成，其中药液油基本是由丁苯酞和稀释剂植物油组成，二者较好的重量比 1：1~8，优选重量比为 1：2~5，最佳重量比为 1：3.5，药液油中还可以加入占药液油重

量 0~0.2%的二丁基羧基甲苯作为抗氧剂。

植物油优选花生油、豆油、玉米油、麻油，最佳为豆油。

囊材基本由胶料、增塑剂、水组成，其中胶料优选明胶，其中增塑剂优选甘油。

为更好地说明本发明的技术方案，特给出以下实施例，但本发明并不仅限于此。

实施例 1 丁苯酞软胶囊的制备

明胶液的制备：明胶 100g，甘油 30g，水 130g 和 200mg 尼泊金乙酯。取明胶加入适量的水使其吸水膨胀。另将甘油、尼泊金乙酯及余下的水置溶胶锅中加热至 70—80℃，混合均匀，加入膨胀的明胶搅拌，熔融，保温 1~2 小时，静置，使泡沫上浮，刮去上浮的泡沫，以洁净白布过滤，保温待用。配成胶液粘度一般为 2.8~3.2 度；

药液油的制备：称取丁苯酞 100g 与澄清的豆油 350g 充分搅匀即得；

压制软胶囊：将已制好的明胶甘油和丁苯酞装入自动旋转轧囊机中，温度控制在 40~50℃，压制出每囊含 450mg 药液油的软胶囊。

药液油按此比例压制的软胶囊，外形大小适中，经检验含量均匀度好，具体结果如下：

样 品	粒 1	粒 2	粒 3	粒 4	粒 5	粒 6	粒 7	粒 8	粒 9	粒 10
含量 (%)	99.12	98.08	100.02	99.47	99.32	101.38	98.65	98.76	99.25	98.47
含量范围 (%)	98.08~101.38									
标准偏差 (%)	0.93									

实施例 2 丁苯酞软胶囊的制备

其余步骤与实施例 1 相同,只是在药液油的制备步骤中不加任何植物油,最后压制的软胶囊每个包含 100mg 的药液油。

实施例 3 丁苯酞软胶囊的制备

明胶液的制备:明胶 100g,甘油 40g、水 120g 和尼泊金乙酯 200mg,其余明胶液制备步骤与实施例 1 相同;

药液油的制备:称取丁苯酞 225g 与澄清的花生油 225g 充分搅匀即得;

软胶囊压制:其余步骤与实施例相同,只是最后压制的软胶囊每个包含 200mg 的药液油。

药液油按此比例压制软胶囊,检测结果如下:

样 品	粒 1	粒 2	粒 3	粒 4	粒 5	粒 6	粒 7	粒 8	粒 9	粒 10
含量 (%)	98.33	96.08	99.42	101.73	94.37	100.31	92.65	98.79	102.01	95.78
含量范围 (%)	92.65~102.01									
标准偏差 (%)	3.14									

实施例 4 丁苯酞软胶囊的制备

其余步骤与实施例 1 相同,只是在药液油的制备步骤中称取丁苯酞 56.25g 与澄清的花生油 393.75g 充分搅匀即得,最后压制的软胶囊每个包含 800mg 的药液油。

药液油按此比例压制软胶囊,检测结果如下:

样 品	粒 1	粒 2	粒 3	粒 4	粒 5	粒 6	粒 7	粒 8	粒 9	粒 10
含量 (%)	100.03	99.08	99.42	101.73	98.57	100.31	99.55	98.99	100.11	99.98
含量范围 (%)	98.57~101.73									
标准偏差 (%)	0.88									

实施例 5 丁苯酞软胶囊的制备

明胶液的制备:明胶 100g,甘油 20g、水 80g 和尼泊金乙酯 200mg,

其余明胶液制备步骤与实施例 1 相同；

药液油的制备：称取丁苯酞 45g 与澄清的花生油 405g 充分搅匀即得；

软胶囊压制：其余步骤与实施例相同，只是最后压制的软胶囊每个包含 1000mg 的药液油。

实施例 6 丁苯酞软胶囊的制备

其余步骤与实施例 1 相同，只是在药液油的制备步骤中称取 丁苯酞 90g 与澄清的豆油 360g 充分搅匀即得。最后压制的软胶囊每个包含 500mg 的药液油。

实施例 7 丁苯酞软胶囊的制备

其余步骤与实施例 1 相同，只是在药液油的制备步骤中称取丁苯酞 40.91g 与澄清的豆油 409.09g 充分搅匀即得。最后压制的软胶囊每个包含 1100mg 的药液油。

实施例 8 丁苯酞软胶囊的制备

其余步骤与实施例 1 相同，只是在药液油的制备步骤中称取丁苯酞 50g 与澄清的豆油 400g 充分搅匀即得。最后压制的软胶囊每个包含 900mg 的药液油。

实施例 9 丁苯酞软胶囊的制备

其余步骤与实施例 1 相同，只是在药液油的制备步骤中称取丁苯酞 150g 与澄清的豆油 300g 与 0.45g 抗氧剂二丁基羧基甲苯充分搅匀即得。最后压制的软胶囊每个包含 300.3mg 的药液油。